

PAZIENTE CON DEFICIT ETEREZIGOTE VARIANTE P LOWELL E PATOLOGIA COMBINATA: ASMA BRONCHIALE E BRONCHECTASIE

Antonella Spacone

UOC Pneumologia, Ospedale Santo Spirito, Pescara

Premessa

Il deficit di alfa1 antitripsina (DAAT) è una condizione genetica legata ad una ridotta produzione di alfa1 antitripsina (AAT) e trasmessa come carattere autosomico codominante con penetranza variabile. L'AAT svolge un ruolo fondamentale nei processi di rimodellamento tissutale e nella protezione del parenchima polmonare da parte di agenti lesivi, inclusi mediatori (come l'elastasi neutrofila) rilasciati nei processi infiammatori (1, 2). Le manifestazioni polmonari cliniche variano: enfisema panacinoso ad esordio precoce, bronchiectasie, asma, fibrosi polmonare idiopatica, fibrosi polmonare combinata ad enfisema (CPFE), istiocitosi a cellule di Langerhans polmonare, malattie del fegato (cirrosi), rare forme di vasculiti, pancreatite, pannicolite necrotizzante e fibromialgia (3-6).

Tra le oltre 120 varianti conosciute del gene che codifica AAT è presente la variante fenotipica P con frequenza relativamente elevata in alcune popolazioni. In particolare, la proteina P Lowell si presenta con la sostituzione dell'amminoacido Asp256Val, derivata da una mutazione nell' esone 3, che va incontro ad una rapida degradazione con conseguente riduzione dei livelli sierici (7). Studi hanno dimostrato che soggetti in omozigosi Pi (P1owellP1owell) PI sono ad alto rischio di sviluppare patologia polmonare in particolare enfisema (8).

Caso clinico

Femmina di 55 anni, non fumatrice con diagnosi di asma allergico (prick test positivo per D. pteronyssinus e D. farinae), in terapia con associazione beta 2 agonisti long action/corticosteroidi inalatori e anti-leucotrieni-co, giungeva al ricovero per tosse persistente accompagnata da dispnea e ipertensione. In Tabella 1 sono riportati i valori spirometrici negli ultimi tre anni, periodo in cui ha presentato anche frequenti esacerbazioni e declino dell'ostruzione bronchiale.

La TC torace HR aveva mostrato la presenza di bronchiectasie basali lingulari e bilaterali (Fig. 1). L'esame microbiologico dell'espettorato era risultato positivo per Pseudomonas aeruginosa (1.000.000 UFC/ml).

La paziente era stata trattata con terapia antibiotica (mirata in base all'antibiogramma) e corticosteroidi sistemici. Il dosaggio quantitativo AAT sierico era risultato pari a 88 mg/dl (v.n 90-200) e la fenotipizzazione delle proteine/analisi del genotipo aveva rivelato la presenza di eterozigosi dell'allele P Lowell.

Risolta la problematica acuta, è stata iniziata terapia sostitutiva con infusione endovenosa settimanale di alfa 1-AT 60 mg/kg. Nei follow-up a 6 (T6) e 12 mesi (T12) la paziente riferiva di non aver presentato alcuna riacutizzazione e al controllo spirometrico il FEV1 era pari rispettivamente a 60% (T6) e 69% (T12).

Valutazione funzionale respiratoria

	Anno 2016	Anno 2017	Anno 2018
FVC	2,40 lt - 94% pred	2,30 lt - 90% pred.	2,30 lt - 91% pred.
FEV1	1,68 lt - 74% pred.	1,40 lt - 65%	1,20 lt - 56% pred.
IT	0,70	0,68	0,61
DLco	72%	68%	60%

FVC: forced vital capacity

FEV1: forced expiratory volume 1 s

DLco: carbon monoxide diffusing capacity

Tabella 1



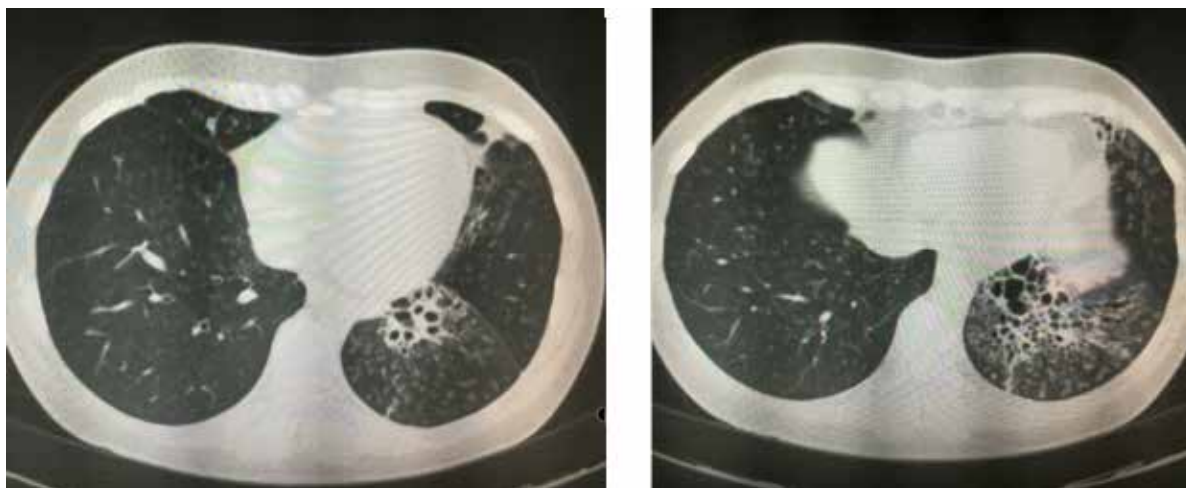


Figura 1 - Immagini TC HR

Discussione e conclusione

La gravità dei sintomi riscontrabili nei pazienti con DAAT è molto variabile e né i livelli sierici di AAT né il genotipo sono sufficienti ad identificare quali pazienti svilupperanno gravi malattie polmonari o epatiche rimanendo comunque l'attuale gold standard per la diagnosi e la presa in carico del paziente. In questo case report la paziente con eterozigote per variante P Lowell presentava una patologia combinata di asma bronchia-

le allergico (non controllato dal trattamento convenzionale di fondo) e bronchiectasie.

Il DAAT resta una condizione sottostimata, misconosciuta e sottodiagnostica dalla comunità medica. La diagnosi precoce è in realtà fondamentale per ridurre la progressione di malattia. Nel presente caso si documentava un recupero funzionale, una riduzione delle riacutizzazioni, dopo introduzione di terapia sostitutiva con AAT, in linea con i dati della letteratura (9, 10).

Bibliografia

1. Miravittles M, Diksen A, Ferrarotti I, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2017; 50: 1-21. <https://doi.org/10.1183/13993003.00610.2017>
2. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care*. 2003; 820-829.
3. Nunez A, Barrecheguren M, Rodriguez E, et al. Diagnosis of alpha-1 antitrypsin deficiency not just in severe COPD. *Pulmonology*. 2018; 25 (6): 351-353. doi.org/10.1016/j.pulmoe.2018.05.005
4. Parr DG, Guest PG, Reynolds JH, et al. Prevalence and impact of bronchiectasis in alfa-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 176 (2007) 1215-1221.
5. Eden E, Mitchell D, Mehlman B, et al. Atrophy, asthma and emphysema in patients with severe alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158: 49-59.
6. Calabro' A, Torricelli E, Rosi E, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis associated with alfa-1 antitrypsin deficiency: concomitant finding or real association? *SM J Case Rep*. 2017; 3: 1075.
7. Faber JP. The Deficient alpha-I-antitrypsin Phenotype PI P Is Associated With an A-to-T Transversion in Exon III of the Gene. *Am J Hum Genet* 1989;45(1), 161-163
8. Faber JP, Weidinger S, Goedde HW, et al. The deficient alfa1-antitrypsin phenotype PI P is associated with an A-to-T transversion in exone III of the gene. *Am J Hum Genet*. 1989; 45 (1): 161-1635.
9. Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. *Chest*. 2000; 118 (5): 1480-1485.
10. Wilke A, Grohe' C. Prospective evaluation of clinical parameters of AAT patients with i.v prolactin therapy in a homecare setting. *Pneumologie*. 2013; 67 (10): 545-550.